

◎原 著

気管支喘息患者におけるモンテルカストの有用性について の検討 ーテオフィリンとモンテルカスト併用の影響を中心にー

北村佳久¹⁾, 三宅 悟²⁾, 横山紀子¹⁾, 川上英治¹⁾, 荒木博陽³⁾,
柴田和彦²⁾, 五味田 裕²⁾, 光延文裕⁴⁾, 谷崎勝朗⁴⁾

岡山大学医学部・歯学部附属病院 三朝医療センター 薬剤室¹⁾

岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部²⁾

愛媛大学医学部附属病院 薬剤部³⁾

岡山大学医学部・歯学部附属病院 三朝医療センター 内科⁴⁾

要旨：新規ロイコトリエン（LT）受容体拮抗薬であるモンテルカスト服用によるテオフィリン服用患者の処方動向，臨床検査値ならびに患者の服用に対する意識について検討を行った。その結果，テオフィリン服用患者177名の内，51%がLT受容体拮抗薬を併用しており，併用率はモンテルカストが最も多く，プラナルカストとザフィルルカストの順であった。また，プラナルカストからモンテルカストに変更された症例が多かった。臨床検査値はモンテルカスト服用により血中好酸球数の減少作用が認められた。肝機能検査値（AST・ALT・ALP）は影響しなかった。テオフィリン服用量はモンテルカスト併用服用により減量され，それに伴い血中濃度も低下した。しかしながら，血中濃度／投与量比は影響しなかったことより，モンテルカストはテオフィリンクリアランスに影響しないと考えられる。モンテルカストへの変更により，患者の服薬コンプライアンスは良好に維持され，自覚する副作用の発現は認められなかった。以上の結果，テオフィリン服用患者へのモンテルカスト併用投与は良好な服薬コンプライアンスを維持させ，さらにテオフィリンの体内動態に影響を及ぼすことなく，テオフィリンの投与量を減少させ，患者のQOLの向上につながると考えられる。

Key Words：モンテルカスト・テオフィリン・服薬コンプライアンス・血中濃度

緒 言

近年，システニルロイコトリエン（CysLT），すなわちロイコトリエンC₄/D₄/E₄（LTC₄/D₄/E₄）がCysLT₁受容体を介して，アレルギー性気道炎症をはじめとした気管支喘息を特徴づける

病態に深く関与していることが明らかとなってきた¹⁻⁵⁾。

モンテルカスト（シングレア®・キプレス®）
{化学名：(+) -1-[[[(R)-3-[(E)-2-(7-chloro-2-quinolyl) vinyl]- α -[2-(1-hydroxy-1-methylphenethyl) benzyl] thio] methyl] cyclopropane acetic acid sodium salt] は米国メルク社におい

て開発されたCys LT₁受容体拮抗薬であり、我が国では2001年8月より気管支喘息治療薬として市販されている⁶⁾。Cys LT₁受容体においてモンテルカストのLTD₄結合抑制作用は従来のLT受容体拮抗薬（プラナルカスト・ザフィルルカスト）とは異なりヒト血清タンパクの影響を受けないという特徴がある⁷⁾。さらに、10mg単回経口投与にて有効血中濃度が少なくとも24時間持続することから、1日1回の経口投与で軽症～中等症患者の気管支喘息症状の治療薬として使用されている⁸⁾。一方、我が国における気管支喘息に対する代表的な長期管理薬として徐放性テオフィリン製剤がある。このテオフィリン製剤は我が国のガイドラインでは軽症の気管支喘息からの使用が認められており、標準的な治療薬である。しかしながら、テオフィリンの代謝には個人差が大きく、他の薬剤との薬物相互作用も多く、そのため、テオフィリンのクリアランスが変化することが知られている。このため、治療効果の改善、投与計画作製および副作用防止などはテオフィリンの血中濃度のモニタリングが重要である。特に高齢者では重篤な副作用が出現する可能性が高く、より一層の注意が必要である。

そこで、今回岡山大学医学部附属病院三朝医療センターにおけるテオフィリン服用患者での新規LT受容体拮抗薬モンテルカスト使用によるテオフィリン服用患者の処方の変動、臨床検査値ならびに患者の服用に対する意識に与える影響について調査し、モンテルカストの特徴について検討を行った。

方 法

1. 対象

2002年6月の1ヵ月に岡山大学医学部附属病院三朝医療センターを外来受診したテオフィリン服用患者177例を対象とした。対象の平均年齢は60歳（7-92歳）であり、男性102例、女性75例であった。テオフィリンの平均服用量は278mg/dayであった（表1）

表1 患者の背景

調査期間	: 2002年6月の1ヶ月間
対象患者	: 岡山大学医学部附属病院三朝医療センターを受診した テオフィリン服用患者 177名
調査項目	: 服用薬・投与量・血中好酸球数・ 経皮的動脈血酸素飽和度肝機能検査値（AST・ALT・ALP） テオフィリン血中濃度
患者背景	: 年齢-60歳（7-92） 男女-102名:75名
テオフィリン服用量	: 278 mg/day（100-500）

2. 調査項目

診療録から服用薬、投与量、血中好酸球数、経皮的動脈血酸素飽和度、肝機能検査値（aspartate aminotransferase（AST）・alanine aminotransferase（ALT）・alkaline phosphatase（ALP））およびテオフィリン血中濃度を調査した。

3. アンケート調査

他剤よりモンテルカストに変更になった患者について、モンテルカスト変更により、服用回数、飲みやすさおよび服薬コンプライアンスについてアンケート調査を行った。さらに、患者自身が自覚できる喘息症状の変化ならびに副作用についてもあわせて調査を行った。

統計解析

各種検査値の統計処理はt-検定を用いた。テオフィリンの服用量の比較は χ^2 検定を用いた。

結 果

1. モンテルカスト服用患者の処方動向

テオフィリン服用患者の51%はLT受容体拮抗薬が併用されていた。その併用薬の内訳はモンテルカスト（59%）、プラナルカスト（31%）、ザフィルルカスト（10%）の順であった（図1）。

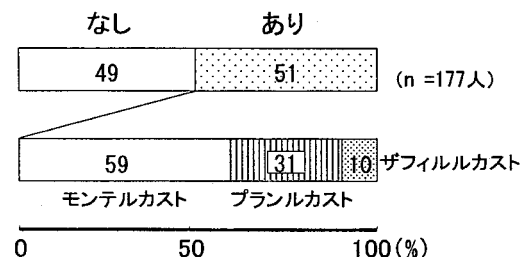


図1 テオフィリン服用患者におけるLT受容体拮抗薬併用患者の割合および併用薬剤

モンテルカスト服用患者 (53名) の中で24名は新規にモンテルカストを追加処方されたが, 残り29名は他剤からの変更であった。変更前の薬剤はプラシラカスト (66%), ザフィルルカスト (17%), 抗ヒスタミン剤 (3%) であった。モンテルカストの平均服用日数は125日 (13-269日) であった (図2)。

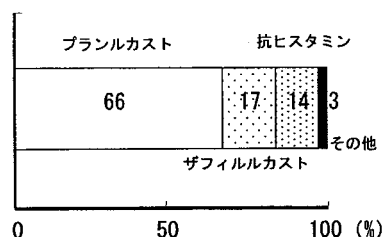


図2 他剤からモンテルカストに変更された患者29名における変更前の使用薬剤

2. 血中好酸球数および経皮的動脈血酸素飽和度の変化

モンテルカスト服用による血中好酸球数および経皮的動脈血酸素飽和度の変化をモンテルカストの新規服用患者と他剤からの変更患者に分類し検討した (図3)。その結果, 血中好酸球数は両群とも有意に低下した。しかしながら, 経皮的動脈血酸素飽和度は両群とも有意な変化を認めなかった。

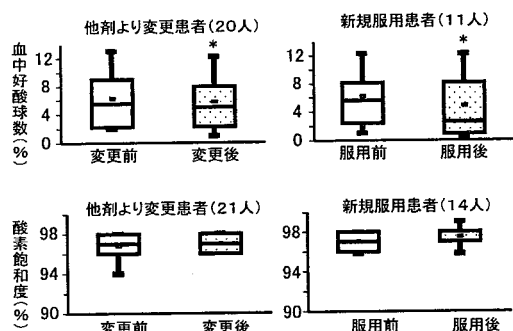


図3 モンテルカスト服用前後における血中好酸球数および経皮的動脈血酸素飽和度の変化

* : $P < 0.05$ vs 変更前もしくは服用前

3. 肝機能検査値の変化

AST, ALTおよびALPはモンテルカスト服用の前後で変化しなかった (図4)。

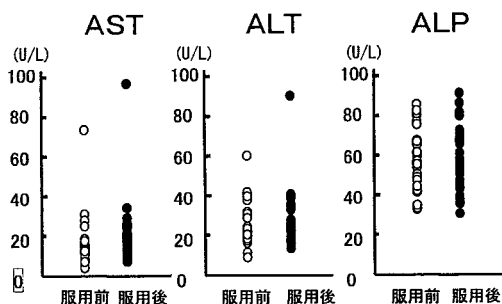


図4 モンテルカスト服用前後におけるAST, ALTおよびALPの変化

4. モンテルカスト服用によるテオフィリン体内動態の変化

テオフィリン服用量はモンテルカスト服用前後で有意な減量を認め, テオフィリン血中濃度は有意に低下した。しかしながら, 濃度/投与量 (C/D) 比は変化を認めなかった (図5)。

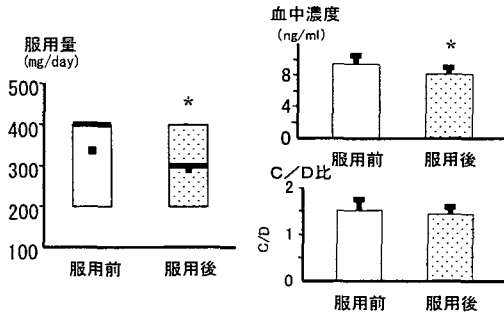


図5 モンテルカスト服用前後におけるテオフィリン服用量、テオフィリン血中濃度およびテオフィリン濃度/投与量比の変化

*: $P < 0.05$ vs 服用前

5. モンテルカストへの変更後の服用状況

服用回数は1日1回の服用のため、楽になったという意見が50%であった。さらに、錠剤の飲みやすさは32%の患者が飲みやすくなったと感じていた。また、服薬コンプライアンスは1日1回の服用になり、忘れず服用していることが明らかとなった(図6)。

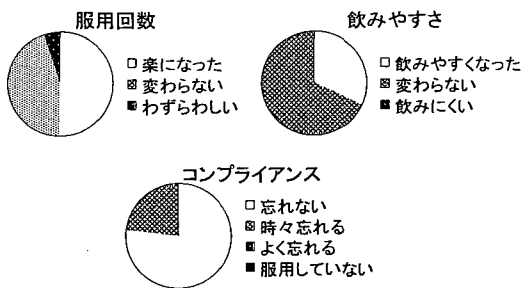


図6 モンテルカスト服用による患者の意識調査

6. モンテルカストへの変更後における自覚症状

モンテルカストへの変更後における患者自身の自覚症状として、喘息症状は64%の患者が改善したと回答しており、残りの36%は不変と回答した。一方、悪化したと回答した患者はなかった。副作用の発現は全例で「発現なし」と回答した(図7)。

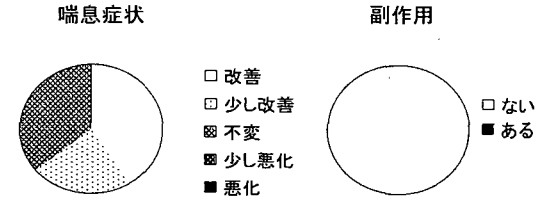


図7 モンテルカスト服用による患者の自覚症状の調査

考 察

今回、岡山大学医学部附属病院三朝医療センターにおけるテオフィリン服用患者を対象に新規CysLT₂受容体拮抗薬であるモンテルカストの当院採用後における処方内容およびテオフィリン処方の変動、臨床検査値ならびに患者の服用に対する意識を調査し、モンテルカストの特徴について検討を行った。

テオフィリン服用患者の51%はロイコトリエン受容体拮抗薬を併用しており、その併用患者の59%はモンテルカストが処方されていた。モンテルカスト服用患者(53名)の内、29名は他剤からの変更であった。変更前の薬剤はプラフルカストが最も多く、次にザフィルルカストであった。プラフルカストおよびザフィルルカストはモンテルカストとは異なり1日2回の服用が必要であり、さらにプラフルカストはカプセル3号と比較的大きなカプセルを1回2カプセルの服用である。そのため、患者の服用コンプライアンスに影響を与えたと考えられた。事実、患者へのアンケート調査の結果、モンテルカストへの変更により、服用回数の減少で服用が楽になった・飲みやすくなったという服用の簡便性が認められ、モンテルカストの服用上の有用性が確認できた。

気管支喘息は気道の慢性炎症を特徴とし、好酸球、T細胞、肥満細胞等多くの炎症細胞が関与している。それらの炎症細胞から遊離される種々のサイトカイン、ケモカインなど、さらにヒスタミン、ロイコトリエンをはじめとするケミカルメディエーターが喘息の病態に重要な役割をはたしていると考えられている。そこで、血中好酸球数に及

ばすモンテルカストの影響について検討した。モンテルカストに変更になった患者および新規にモンテルカストを追加処方された患者のどちらとも有意な血中好酸球数の減少が認められた。CysLTは好酸球の遊走作用を有することが知られており、モンテルカストはCys LT₁受容体を拮抗することにより遊走作用を抑制していると考えられる。また、モンテルカストに変更した患者の多くはモンテルカストと同様にLT受容体拮抗薬であるプラナルカストおよびザフィルルカストであることより、モンテルカストは両剤より強力な血中好酸球減少作用を有していると考えられる。一方、経皮的動脈血酸素飽和度はモンテルカスト服用で変化は認められなかった。今回の検討した症例は外来受診患者であり、比較的呼吸機能が安定した症例であったことより変化を認めなかったと推察される。今後はピークフロー値ならびに努力肺活量(FVC)、一秒量(FEV_{1.0})、一秒率(FEV_{1.0%})などの肺機能検査値での検討が必要と考えられる。

平成14年2月の医薬品・医療用具安全性情報(厚生労働省発行)においてザフィルルカストは肝機能障害の副作用発現の可能性を報告し、現在ザフィルルカストは「本剤による肝障害の既往のある患者」に対しては禁忌である。そこで、モンテルカスト服用における肝機能への影響を検討した。その結果、AST、ALTおよびALPに対して何ら影響しなかった。しかしながら、肝機能検査値のチェックを行うことは、未然に副作用発現を防止する上で重要であると考えられる。

テオフィリンは古くから気管支喘息の治療剤として認識されており、軽症の気管支喘息からの使用が認められている。しかしながら、テオフィリンの有効血中濃度は一般的に5~20 µg/mLと狭く、血中濃度の上昇に伴い重篤な副作用発現が懸念される。さらに、テオフィリンは種々の薬物と薬物相互作用を有するため、血中濃度の厳密な管理のもと、投与設計が必要である。今回、テオフィリン服用患者において、モンテルカストの服用によりテオフィリン投与量の減量が認められた。本結果はモンテルカスト服用により気管支喘息症状の改善によるものと考えられる。さらに、患者への

自覚症状のアンケート結果からも、モンテルカスト服用により気管支喘息症状が改善されたと考えられた。また、テオフィリンの大部分は肝臓で代謝され、その代謝にはチトクロームP450 CYP1A2が関与している⁹⁾。中でも、ザフィルルカストはテオフィリン同様にCYP1A2を阻害することによりテオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が低下することが知られている¹⁰⁾。しかしながら、モンテルカストはCYP3A4およびCYP2C9が関与しているため、C/D比は影響を受けなかった¹¹⁾。しかしながら、海外ではテオフィリン服用患者にモンテルカストの高用量(200または600mg/day)を併用した場合、テオフィリンの血中濃度の低下が報告されている¹²⁾。我が国ではモンテルカストは10mg/dayの用量で使用されるため、モンテルカストがテオフィリンクリアランスに影響を与えることは少ないと考えられる。

以上の結果、モンテルカストは1日1回の服用により、患者の服薬コンプライアンスの向上に寄与し、さらにテオフィリンとの併用で喘息症状の改善ならびにテオフィリンの体内動態に影響を与えないことが考えられた。

参考文献

1. Robinson C., Holgate S. T.: Mast cell-dependent inflammatory mediators and their putative role in bronchial asthma. Clin. Sci., 68: 103-112, 1985
2. O' Byrne P. M.: Leukotriene, airway hyperresponsiveness, and asthma. Annals New York Academy of Sciences, 524: 282-288, 1988.
3. Jonatan P., Arm M.B., Lee T.H.: Leukotrienes and bronchial hyperresponsiveness. Acta. Paediatr. Jpn. 29: 645-648, 1987.
4. Marom Z., Shelhamer J. H., Bach, M. K., ????: Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4 increase the release of mucus from human airways in vitro. Am. Rev. Respir. Dis., 126: 449-451, 1982.

5. Peck M. J., Piper P. J., Williams T. J. :
The effect of leukotrienes C4 and D4 on the
microvasculature of guinea-pig skin. *Prostag-*
landins, 21 : 315–321, 1981.
6. Jones T.R., Labelle M., Belley M., et al. :
Pharmacology of montelukast sodium (Singul-
ar™), a potent and selective leukotriene D4
receptor antagonist. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*,
73 : 191–201, 1995.
7. Lynch K.R., O' Neill G.P., Liu Q. et al. :
Characterization of the human cysteinyl leuk-
otriene CysLT1 receptor. *Nature* 399 : 789–
793, 1999.
8. 大西明弘, 伊東盛恵, 豊城隆明: システイニ
ルロイコトリエン受容体1拮抗薬; MK-476の
健常人における第I相臨床試験 *臨床医薬* 17 :
443–470, 2001.
9. Sarker M.A., Hunt C., Guzelian P.S. et al.
Characterization of human liver cytochromes
P-450 involved in the theophylline metabolism.
Drug Metab. Dispos. 20 : 31–37, 1991.
10. Dekhuijzen P., N., Koopmans P. P.
Pharmacokinetics profile of zafirlukast. *Clin.*
Pharmacokinet. 41 : 105–114, 2002.
11. Chiba M., Xu X. X, Nishime A. et al., He-
patic microsomal metabolism of montelukast,
a potent leukotriene D4 receptor antagonist,
in humans. *Drug Metab. Dispos.* 25 : 1022–
1031, 1997.
12. Malmstrom K., Schwartz J., Reiss T.F. et al.,
Effect of montelukast on single-dose theophy-
lline pharmacokinetics. *Am. J. Ther.* 5 : 189–
195, 1998.